

- [4] Modenese L, Gopalakrishnan A, Phillips AT. Application of a falsification strategy to a musculoskeletal model of the lower limb and accuracy of the predicted hip contact force vector[J]. J Biomech, 2013, 46(6):1193-1200.
- [5] 赵江莉, 毛玉蓉, 邬培慧, 等. 单侧全髋关节置换术后患者下肢三维运动力学特征分析[J]. 中国康复医学杂志, 2013, 28(10): 909-913.
- [6] 曾文容, 唐毓金. 闭孔神经切断术对激素性股骨头缺血性坏死骨内高压的干预作用[J]. 重庆医学, 2013, 42(9): 980-982.
- [7] 张德洲, 易雪冰, 钟鉴, 等. 不同病因致股骨头缺血性坏死的影像对比[J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(48): 8455-8460.
- [8] Zhang Q, Cheng CK, Wei HW, et al. Biomechanical comparisons between a new avascular necrosis of femoral head stem based on Chinese patients with avascular necrosis and two other designs[J]. Chin Med J (Engl), 2013, 126(10): 1918-1924.
- [9] 郭予立, 史占军, 林本丹, 等. 双锥面螺旋臼全髋关节系统治疗股骨头缺血性坏死中远期疗效评估[J]. 广东医学, 2013, 34(3): 418-420.
- [10] 黄文良, 邓江, 莫刚, 等. 老年股骨颈骨折内固定术后患者股骨头缺血性坏死的相关因素[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(17): 4268-4270.
- [11] 蒋振营, 袁义伦, 许飞, 等. 全髋关节置换术治疗股骨头坏死 66 例疗效分析[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2013, 16(4): 577-578.
- [12] 白大峰, 许华亮, 陈福壮, 等. 小切口人工全髋关节置换术治疗股骨头坏死 90 例[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2013, 16(3): 365-367.

收稿日期: 2015-01-12 编辑: 王国品

· 临床研究 ·

血清胃蛋白酶原亚群及胃液胃蛋白酶水平与胃癌临床病理特征的关系

贺艳

深圳市第二人民医院肿瘤科, 广东 深圳 518000

摘要: **目的** 探讨血清胃蛋白酶原(PG)亚群及胃液胃蛋白酶的水平与胃癌临床病理特征的关系。**方法** 选取 2011 年 6 月至 2013 年 6 月收治的 76 例胃癌患者, 同时纳入 2013 年 6 月健康体检人员 46 例作为对照组。比较两组及不同病理特征胃癌患者的血清 PG 及胃液胃蛋白酶水平。**结果** 胃癌组血清 PG I、PG I/PG II 及胃液胃蛋白酶水平均显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$, $P < 0.05$), 但两组血清 PG II 水平无统计学差异 ($P > 0.05$)。分化 I ~ II 级患者的血清 PG I、PG I/PG II 及胃液胃蛋白酶较 III ~ IV 级高 (P 均 < 0.05); T1 ~ T2 期患者的 PG I/PG II 高于 T3 ~ T4 ($P < 0.05$); N0 ~ N1 期患者的血清 PG I、PG I/PG II 高于 N2 ~ N3 期 (P 均 < 0.05); M0 期患者的血清 PG I、PG I/PG II 高于 M1 期 (P 均 < 0.05)。**结论** 血清 PG I 及 PG I/PG II 的水平异常都可能与胃癌分化等级、淋巴结转移、远处转移有关, PG I/PG II 的水平异常还可能与胃癌浸润深度有关。胃液胃蛋白酶的水平异常可能与胃癌分化等级有关。

关键词: 胃蛋白酶原; 胃蛋白酶; 胃癌; 临床病理

中图分类号: R 735.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2015)07-0893-03

胃癌是我国最常见的消化系统恶性肿瘤之一, 根据世界卫生组织的统计及 2012 年中国肿瘤登记年报数据显示, 2009 年胃癌高居我国恶性肿瘤发病率第 2 位, 病死率第 3 位, 发病人数及死亡人数均占全球胃病发病总人数的一半左右^[1-2]。胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)是胃液中胃蛋白酶的无活性前体, 可分为 PG I 和 PG II 两个亚群。血清 PG 的浓度可以反映胃液的分泌水平, 是一种诊断胃癌的理想肿瘤标志物,

其敏感性和特异性均很高^[3], 而且在日本、芬兰等国家已经被用于早期胃癌的普查^[4]。胃蛋白酶直接反映了胃液的分泌情况, 与胃癌的发生可能也有一定的关联。目前关于血清 PG 亚群及胃液胃蛋白酶的水平与人体胃癌临床病理特征之间的关系研究较少。本研究通过观察它们之间的关系, 为胃癌临床预后的判断提供新的指标。

1 资料与方法

1.1 临床资料 胃癌组 76 例, 为我院 2011 年 6 月至 2013 年 6 月收治的住院患者, 其中男 48 例, 女 28

例;年龄 42~78 岁,平均年龄(54.6±6.5)岁。所有患者在抽取空腹胃液及静脉血送检前均由病理活检证实为胃癌,且暂未对病灶进行手术切除或放化疗。对照组 46 例,为 2013 年 6 月我院健康体检人员,其中男 28 例,女 18 例;年龄 44~75 岁,平均年龄(55.1±5.9)岁,胃镜下观察胃黏膜大致正常。两组性别比及年龄比较无统计学差异(P 均>0.05)。

1.2 方法

1.2.1 血清 PG 的测定 取受检者清晨空腹静脉血 5 ml,分离血清后置于 -20℃ 冰箱内保存备用。采用酶联免疫吸附试验测定血清 PG I 和 PG II 的含量,并计算 PG I/PG II 比值。具体实验步骤参考 PG I、PG II 测定试剂盒(美国 Epitope Diagnostics 公司)说明书。

1.2.2 胃液胃蛋白酶的测定 收集受检者的空腹胃液 15~30 ml,离心,去黏液及沉淀,置于 -20℃ 冰箱保存备用。在半自动仪(HF-8008,海力孚)上采用动力法测定胃蛋白酶方法。仪器温度为 37℃,波长 581 nm,延迟时间 21 s,测定时间 60 s。在 37℃ 下每升胃液蛋白酶每分钟水解 1 μg 分子牛血清白蛋白为一个酶单位。批内变异系数 2.8%,批间变异系数 3.5%,1~24 U 线性良好。

1.3 胃癌的临床病理特征 胃癌病理分化等级分为 4 级:Ⅰ级,即高分化,细胞分化程度较好,肿瘤细胞分裂速度较慢;Ⅱ级,即中分化,细胞分化程度居中;Ⅲ级,即低分化,细胞分化程度较差;Ⅳ级,即未分化。胃癌的 T(1~4)、N(0~3)、M(0~1)分期参照第 14 版日本胃癌“处理规约”^[5]。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 18.0 进行统计学分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血清 PG 及胃液胃蛋白酶水平的比较 胃癌组血清 PG I、PG I/PG II 及胃液胃蛋白酶水平均显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$, $P < 0.05$)。但两组血清 PG II 水平无统计学差异($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 血清 PG 及胃液胃蛋白酶水平与胃癌临床病理特征的关系 分化 I~II 级患者的血清 PG I、PG I/PG II 及胃液胃蛋白酶较 III~IV 级高(P 均<0.05);T1~T2 期患者的 PG I/PG II 高于 T3~T4 期($P < 0.05$);N0~N1 期患者的血清 PG I、PG I/PG II 高于 N2~N3 期(P 均<0.05);M0 期患者的血清 PG I、PG I/PG II 高于 M1 期(P 均<0.05)。见表 2。

表 1 两组患者血清 PG 及胃液胃蛋白酶水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PG I (μg/L)	PG II (μg/L)	PG I/PG II	胃液胃蛋白酶 (U/L)
胃癌组	76	33.8±14.6	21.8±13.5	1.6±1.0	12.4±2.3
对照组	46	55.4±12.4	19.8±10.4	2.8±1.8	13.4±2.8
P 值		0.000	0.391	0.000	0.034

表 2 血清 PG 及胃液胃蛋白酶水平与胃癌临床病理特征的关系 ($\bar{x} \pm s$)

病理特征	例数	PG I (μg/L)	PG II (μg/L)	PG I/PG II	胃液胃蛋白酶 (U/L)
分化等级					
Ⅰ~Ⅱ	48	36.3±12.8 ^a	23.4±13.0	2.0±1.2 ^a	13.7±3.2 ^a
Ⅲ~Ⅳ	28	29.5±15.6	19.1±14.6	0.9±0.5	10.2±2.1
浸润深度					
T1~T2	50	34.0±15.0	22.0±12.8	1.8±1.1 ^b	12.7±3.1
T3~T4	26	33.4±14.2	21.4±13.8	1.2±0.8	11.8±2.0
淋巴结转移					
N0~N1	53	36.5±15.2 ^c	22.3±15.2	1.9±1.2 ^c	12.5±2.6
N2~N3	23	27.6±13.5	20.6±13.5	0.9±0.7	12.1±1.9
远处转移					
M0	58	36.4±13.8 ^d	22.4±14.6	1.8±1.1 ^d	12.6±2.8
M1	18	25.4±14.2	19.9±13.0	1.0±0.8	11.8±2.0

注:与分化等级 III~IV 比较,^a $P < 0.05$;与浸润深度 T3~T4 比较,^b $P < 0.05$;与淋巴结转移 N2~N3 比较,^c $P < 0.05$;与远处转移 M1 比较,^d $P < 0.05$ 。

3 讨论

PG 根据免疫原性和生化性质不同,分为 PG I 和 PG II 两个亚群。PG I 主要表达于胃底腺体的主细胞和颈黏液细胞,在胚胎胃黏膜中高度表达;PG II 表达于全部腺体及远端十二指肠 Brunner 腺,前列腺和胰腺也有少量表达,是胃黏膜细胞分化成熟及功能逐渐完善的标志^[6]。合成后的 PG 大部分进入胃腔,在酸性胃液的作用下活化为胃蛋白酶,只有约 1% 的 PG 透过为黏膜毛细血管进入循环系统,故血清 PG 水平可以反映不同部位胃黏膜的形态和功能^[7]。当胃黏膜发生病理变化时,血清 PG 水平也随之改变。胃液胃蛋白酶和血液 PG 水平与活组织病理变化常一致,能较好反映其分泌水平^[3]。

在临床上,测定血清 PG I 和 PG II 的水平及其比值有助于胃癌的早期诊断和鉴别诊断^[8]。胃癌患者多伴有胃溃疡及萎缩性胃炎等基础胃部疾病,正常黏膜萎缩和腺体功能丧失,被肠上皮或者幽门腺化生代替,主细胞和腺体数量减少,导致 PG I 下降。此外,有研究表明致癌因子可导致 PG 基因突变,从而失去分泌 PG I 的能力^[9]。PG II 主要是由成熟腺细胞,来源广泛,故部分细胞癌变后对血清 PG II 值并无很大影响。杨宁等^[10]比较非萎缩性胃炎、萎缩性胃炎及胃癌患者,发现 PG I 及 PG I/PG II 依序递降,以胃癌组下降最明显,显著低于其他两组;且以 PG I <

70 $\mu\text{g/L}$ 和 $\text{PG I/PG II} < 3.0$ 为判断界值,其诊断胃癌的敏感性为 78.6%,特异性为 85.8%。孙明忠等^[11]通过检测浅表性胃炎、萎缩性胃炎、胃溃疡、胃癌及健康体检者也发现胃癌患者的 PG I 及 PG I/PG II 最低,以 $\text{PG I} < 70 \mu\text{g/L}$ 和 $\text{PG I/PG II} < 3.0$ 为判断界值,准确性分别为 72.4% 和 65.5%。本研究将黏膜大致正常的健康体检患者作为对照组,结果同样显示胃癌组的 PG I 及 PG I/PG II 明显低于对照组。目前大多报道均以日本 Miki 等^[12]提出 $\text{PG I} < 70 \mu\text{g/L}$ 和 $\text{PG I/PG II} < 3.0$ 作为判断胃癌的临界值,但是美国学者认为 PG I/PG II 的临界值为 2^[13]。我国目前尚缺乏大样本的研究去规定血清 PG 的临界值,本研究正常人群血清 PG I 和 PG I/PG II 值均低于日本的标准,可能与入种及对照组的选择有关。本研究结果显示低分化或未分化、N2 ~ N3 和 M1 期患者的血清 PG I 及 PG I/PG II 值显著低于高中分化、N0 ~ N1 和 M0 期患者,这说明血清 PG I 及 PG I/PG II 值可以一定程度上反映胃癌的病理特征。分化等级、淋巴结转移及远处转移与肿瘤的恶性程度及肿瘤分期有关。理论上,肿瘤恶性程度越高,分期越晚,被肿瘤细胞所代替的正常腺细胞也就越多,因而 PG I 及 PG I/PG II 值也就越低,而且血清 PG II 值也会相应的下降。Kalinovskii 等^[14]也报道了低分化胃癌患者血清 PG I 含量低于分化较好的胃癌患者。此外,T1 ~ T2 期患者的 PG I/PG II 明显高于 T3 ~ T4 期,而这两个亚组之间的血清 PG I 含量无明显差异,这可能与 PG I/PG II 对胃癌诊断的敏感性和特异性更高有关。

虽然胃液中胃蛋白酶也可以一定程度上反映胃液分泌水平,但是其含量受诸多因素的影响。周素芳等^[15]对正常人、胃炎、十二指肠溃疡、胃溃疡及胃癌患者胃液胃蛋白酶的含量及活性进行分析,发现各组之间胃蛋白酶的含量及活性并无显著差异,但胃液 pH 值低的患者胃蛋白酶含量更高。他们认为胃酸增加时,胃蛋白酶的分泌增加,但是酶含量并不与酶活性增加呈正比,而且结果提示胃蛋白酶与胃部疾病的发生关系并不十分密切。本研究比较正常组与胃癌组胃液胃蛋白酶的含量,胃癌患者胃蛋白酶的含量更低,而且分化等级越差,胃液中胃蛋白酶的含量越低。但是胃液胃蛋白酶的含量与 TNM 分期并未见明显相关,这说明胃液胃蛋白酶对于胃癌而言,其特异性仍不高。对于其与胃癌之间的关系,仍需要更进一步的

研究。

综上所述,血清 PG I 及 PG I/PG II 的水平异常都可能与胃癌分化等级、淋巴结转移、远处转移有关,PG I/PG II 的水平异常还可能与胃癌浸润深度有关。这两个指标可能作为胃癌的诊断和预后评估较好的临床指标。胃液胃蛋白酶的异常可能与胃癌分化等级有关,但需要进一步的研究去证实。

参考文献

- [1] 季加孚. 我国胃癌防治研究三十年回顾[J]. 中国肿瘤临床, 2013, 40(22): 1346 - 1351.
- [2] 郑荣寿, 张思维, 吴良有, 等. 中国肿瘤登记地区 2008 年恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2012, 12(1): 1 - 12.
- [3] 杨胜茹. 胃蛋白酶原的研究现状及应用[J]. 医学综述, 2009, 15(4): 605 - 607.
- [4] Varis K, Sipponen P, Laxén F, et al. Implications of serum pepsinogen I in early endoscopic diagnosis of gastric cancer and dysplasia. Helsinki Gastritis Study Group. Helsinki Gastritis Study Group[J]. Scand J Gastroenterol, 2000, 35(9): 950 - 956.
- [5] 陈凜, 卢灿荣. 新版日本胃癌“处理规约”和“治疗指南”之解读[J]. 临床外科杂志, 2012, 20(1): 10 - 14.
- [6] 胡仁静, 严子禾, 沈洪远. 血清胃蛋白酶原在胃癌诊断中的价值[J]. 中国实验诊断学, 2010, 14(10): 1650 - 1651.
- [7] Li P, He C, Sun L, et al. Pepsinogen I and II expressions in situ and their correlations with serum pepsinogen levels in gastric cancer and its precancerous disease[J]. BMC Clin Pathol, 2013, 13(1): 22.
- [8] 汪畅, 王凤超. 血清胃蛋白酶原检测及其在胃癌筛查中的应用进展[J]. 中华全科医学, 2013, 11(8): 1280 - 1281.
- [9] 李志, 于妙, 刘卫红, 等. 慢性萎缩性胃炎及胃癌患者血清胃蛋白酶原检测的临床价值[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(24): 2965 - 2966.
- [10] 杨宁, 李劲松, 牛爱军, 等. 血清胃蛋白酶原诊断胃癌的临床价值[J]. 山东医药, 2013, 53(41): 76 - 77.
- [11] 孙明忠, 季禹乔, 陈思聪, 等. 血清胃蛋白酶原及其比值在胃癌早期诊断中的价值[J]. 中国实验诊断学, 2013, 17(10): 1876 - 1877.
- [12] Miki K, Morita M, Sasajima M, et al. Usefulness of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method[J]. Am J Gastroenterol, 2003, 98(4): 735 - 739.
- [13] Kim N, Jung HC. The role of serum pepsinogen in the detection of gastric cancer[J]. Gut Liver, 2010, 4(3): 307 - 319.
- [14] Kalinovskii VP, Gamaiunova VB, Shumakov AP, et al. Radioimmunoassay of serum pepsinogen I in chronic gastritis and stomach cancer[J]. Vopr Onkol, 2000, 46(2): 153 - 155.
- [15] 周素芳, 邓勇, 周德义, 等. 不同胃液胃蛋白酶含量及活性的测定[J]. 广西医科大学学报, 2000, 17(1): 59 - 60.

收稿日期: 2014 - 12 - 12 编辑: 王国品